FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962

THÈSE

N° 466

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

GRENET Jacqueline, Michèle, née CHIESA

née le 16 octobre 1932 à MARSEILLE

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

LE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT FAMILIAL

(A propos d'une observation comportant l'étude Isotopique du Métabolisme Calcique)

Président : M. M. LELONG, Président

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1962 **THÈSE** N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

GRENET Jacqueline, Michèle, née CHIESA

née le 16 octobre 1932 à MARSEILLE

Externe des Hôpitaux de Paris

BIBLIOTHÈQUE

Présentée et soutenue publiquement le :

LE RACHITISME VITAMINO-RESISTANT FAMILIAL

(A propos d'une observation comportant l'étude Isotopique du Métabolisme Calcique)

Président : M. M. LELONG, Président

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) / SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) / BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) / DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LEGER (L.)
Cochin	PATEL (J.)
Hôtel-Dieu	CORDIER (G.)
Pitié	GOSSET (J.)
Saint-Antoine	SICARD (A.)
Salpêtrière	OLIVIER (Ol.)
Tenon	
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Cinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Boucicaut	LENÈGRE (J.)
Broussais	SOULIÉ (P.)
Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Cochin	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Lariboisière	SÉZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgixale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) COUYCOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEROUX-LEBARD (J.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	BERGERET (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRIGAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	ROSSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. corr. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COUCHET (L.), m. corr. pr. s. ch. GREMY (F.) m. corr. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. corr.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	TIMOHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Secrétaire principal . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque . Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateur . . . . . Mlle DUMAITRE (P.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes parents

qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

A mon mari

Avec ma confiance et toute ma tendresse.

A mes beaux-parents

Avec mon affectueuse gratitude.

A ma soeur

Avec toute mon affection.

A ma famille.

A mes amis.

A Monsieur le Professeur Marcel Lelong

Professeur de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
Médecin de l'hôpital St. Vincent de Paul
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la légion d'Honneur,

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse,

qu'il veuille bien accepter tous mes remerciements.

A mon maitre, Monsieur le Professeur Agrégé Raymond Joseph
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse avec mes sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur J.C. Job
Médecin Assistant de l'hôpital des Enfants-Malades

En remerciements des conseils qu'il m'a donnés pour la réalisation de ce travail.

A mon maître le Professeur Agrégé Robert Laplane
Médecin de l'hôpital Trousseau.

Qui m'a donné mes premières notions de pédiatrie et dont l'enseignement m'a définitivement orientée dans cette voie.

Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes maîtres, leur ancienne externe

En témoignage de ma sincère gratitude pour l'enseignement qu'ils m'ont donné.

. Professeur Sénéque
. Docteur M. Cachin
. Professeur Agrégé M. Robey
. Docteur G. Albot
. Professeur Agrégé R. Laplane
. Docteur R. Mallet
. Docteur F. Alison
. Professeur Agrégé R. Joseph

I N T R O D U C T I O N

La cause et le mécanisme du rachitisme hypophosphatémique vitamino-résistant familial idiopathique ne sont pas encore connus.
Un trouble primitif de l'absorption intestinale du calcium est probablement à l'origine de la maladie, mais sa nature et ses modalités restent à identifier; on peut, notamment, se demander s'il s'agit d'un défaut d'absorption ou bien d'une excrétion anormale de calcium par la muqueuse intestinale.

Pour répondre à cette question, nous avons étudié le métabolisme du calcium d'un malade atteint de rachitisme vitamino-résistant familial idiopathique, à l'aide du radio-calcium 45, grâce à la précieuse collaboration du Docteur G.MILHAUD, selon la méthode mise au point par lui avec J.P. AUBERT (2,29)

Nous rapportons ici l'observation de ce malade et celle de sa soeur, fillette trop jeune pour subir une exploration radio-isotopique. Cette étude, faite dans le service du Professeur Agrégé R.JOSEPH à l'hôpital des Enfants-Malades, porte donc sur deux cas de rachitisma vitamino-résistant, appartenant à une même famille et réalisant deux aspects cliniques différents de l'affection :

- un aspect achevé en l'absence de tout traitement, chez le premier enfant de la fratrie : Bertrand L..., âgé de 16 ans, présentant des déformations osseuses importantes, un retard statural net, au premier plan d'un riche tableau clinique.

- un aspect débutant, chez sa jeune soeur de 15 mois: Laurence L..., dont les signes osseux et biologiques existaient déjà très nets, ainsi que l'ont montré des radiographies systématiques du squelette et des dosages de la phosphorémie. Dans cette seconde observatio,le fait intéressant est la précocité du diagnostic qui permet d'apprécier l'évolution de la maladie, quand celle-ci est traitée avant que n'apparaissent les déformations osseuses.

OBSERVATIONS.

Antécédents familiaux : la famille L..., comprend :

- Bertrand, 16 ans : présentant une forme sévère de rachitisme avec déformations osseuses.

- Marie-Pierre, 3 ans : indemne de tout signe clinique, radiologique ou biologique de rachitisme.

- Laurence, 15 mois : dont l'examen systématique fait découvrir un rachitisme débutant.

- Trois enfants sont morts :

  . l'un à 3 jours, d'une hémorragie méningée.
  . l'autre à 12 jours, d'une cause inconnue.
  . le dernier prématuré, né à 6 mois.

Le père n'a pu être examiné : il serait de morphologie normale et mesure 1 m 70.

La mère est de petite taille : 1 m 50. Elle présente des jambes relativement courtes, en varus modéré. Elle n'aurait pas présenté de rachitisme durant son enfance. Toutefois, elle a une hypophosphorémie notable, à 24 mg/l. La calcémie est normale, à 96 mg/l et le taux des phosphatases alcalines est de 12 unités King Armstrong.

OBSERVATION N° I

Bertrand est né le 30 juillet 1943, au terme d'une grossesse normale, pesant 3 300 g. Pas d'incidents au cours des premiers mois de la vie. Il se serait tenu assis vers l'âge de 5 mois, mais n'a marché qu'à 18 mois. A ce moment, on ne note aucune anomalie.

- A l'âge de 2 ans 1/2, on note l'apparition de déformations au niveau des membres inférieurs : fémurs incurvés
genu valgum accentué
aplatissement de la voûte plantaire.

Des radios confirment le diagnostic de rachitisme et l'enfant reçoit le traitement habituel :

- vitamine D ; 1500 U/j en moyenne
- calcium
- rayons U.V.

Malgré ce traitement, les déformations s'accentuent et un retard statural apparaît.

- A l'âge de 6 ans, l'enfant se plaint de douleurs au niveau des membres inférieurs : genoux, hanches. Elles sont d'intensité variable, calmées par le repos. A cette même époque, on note une fatigabilité excessive pour un enfant de cet âge.

- A l'âge de 10 ans, l'enfant est examiné dans un service hospitalier. Il mesure alors 1 m 18 et pèse 24 kg 500. En dehors des malformations des membres inférieurs, qui se sont accentuées, et du retard statural, l'examen général est normal ainsi que le développement psychique.

Des radiographies pratiquées alors, montrent :

- <u>Au niveau des membres inférieurs</u> :

  - élargissement des épiphyses du genou avec diminution de leur opacité.
  - exagération du réticulum dont les mailles sont plus larges que normalement.

- cartilages de conjugaison flous avec aspects en cupule des extrémités supérieures des péronés et inférieures des tibias.

- les dyaphyses sont sensiblement normales.

- l'extrémité supérieure des fémurs, et le col fémoral ont une largeur excessive.

- le noyau d'ossification de la tête fémorale est aplati.

- Au niveau des membres supérieurs :

- humérus droit déformé, au 1/3 supérieur soufflé ; à ce niveau, la médullaire est plus transparente que normalement et présente une plage claire pseudo-kystique dans la convexité de l'incurvation.

- Au niveau du thorax :

- la colonne vertébrale est normale.
- aspect soufflé "en massue" des côtes inférieures.

- La radio du crâne : montre des lacunes ovalaires du pariétal et un épaississement des os de la voûte dans la région occipitale.

- Les examens biologiques pratiqués alors sont normaux :
  - calcémie : 98 mg/l
  - phosphorémie : 55 mg/l
  - phosphatases alcalines : 0,5 unité Bodanski
  - urée : 0,20 g/litre
  - lipides : 2 g,50
  - protides : 70,45 g
  - chromatographie des acides aminés urinaires : normale
  - dosages des stéroïdes urinaires : normaux
  - élévation normale des corticoïdes urinaires après test à l'A.C.T.H.
  - BW : négatif.

Par ailleurs le fond d'oeil est normal, la tension artérielle est de 9 - 5.

- A l'âge de 11 ans : les déformations persistent et même s'accentuent, dominées par l'ostéomalacie. De nombreux dosages sanguins

montrent une hypophosphorémie franche à 25 mg/l avec une calcémie à 92 mg/l.

- Six mois plus tard, le retard statural persiste :
  - taille : 1 m 23 ; soit - 12 %
  - poids : 28 kg 100 ; soit + 20 %

Il n'y a pas de modification des déformations mais les douleurs diminuent et l'enfant mène une vie et une scolarité normales.

- A 15 ans, l'enfant effectue sa puberté normalement.

Il est admis dans le service du Professeur Agrégé R. JOSEPH, à l'hôpital des Enfants-Malades, le 1er Mars 1960.

Il a 16 ans 1/2, mesure 1 m 45 (soit un retard de - 12 % pour l'âge et pèse 45 kg (poids normal pour sa taille).

A l'examen : on note le retard statural inharmonieux avec micromélie. En effet, le cou et le tronc sont de taille normale mais :

- Les membres inférieurs sont courts et déformés : ils sont infléchis et leurs axes se croisent en X avec un genu valgum important.

. Au repos : les genoux et les hanches restent en flexion permanente, faisant un angle d'environ 120°. La flexion du genou est cependant réductible mais la jambe se met alors en valgum considérable.

La mobilisation passive des genoux met en évidence des mouvements de latéralité considérables, mais ne réveille aucune douleur. La palpation ne décèle aucun point douloureux.

On note une diminution nette des mouvements de flexion extension des hanches.

. La marche est dandinante " en canard " et s'effectue genoux fléchis, en rotation interne. Il y a un affaissement des voûtes plantaires.

- Les membres supérieurs semblent , cliniquement, normaux : en particulier, leur longueur est normale, la main atteint le tiers inférieur de la cuisse en position debout. Mais les mains sont volumineuses et trapues, les poignets épais. Le malade présente une attitude cyphoscoliotique que l'on peut réduire.

- Le crâne est unpeu allongé, le front assez haut mais on note surtout une obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales sans hypertélorisme.
- le tonus musculaire est satisfaisant, il n'y a pas d'hypotonie.
- l'examen viscéral est normal, en particulier le foie, la rate ne sont pas augmentés de volume. On ne trouve pas d'adénopathies.
La tension artérielle est normale.

- le développement pubertaire et le psychisme, également sont normaux
- On ne note pas de lésions dentaires importantes, seulement quelques caries soignées.

Les radiographies du squelette montrent un rachitisme très important :

• Les altérations métaphyso-épyphysaires sont surtout nettes au niveau des poignets : on note un élargissement en cupule des extrêmités métaphysaires des radius et cubitus, avec un aspect flou, frangé, irrégulier en "dents de peigne" des lignes bordantes. On décèle la présence de deux traits scalariformes aux extrêmités inférieures des cubitus, où l'on note également les becs latéraux caractéristiques.

• Les altérations diaphysaires existent au niveau des os longs des membres mais sont beaucoup plus accentuées aux membres inférieurs.

- Les diaphyses fémorales sont fortement incurvées : la courbure prédomine au 1/3 supérieur de l'os : elle est à concavité interne et on note un épaississement important de la corticale osseuse du côté concave de la courbure. Ces déformations sont symétriques.

- Les diaphyses tibiales et péronières présentent une déformation à concavité externe au niveau des 2/3 supérieurs des os. Le même épassissement cortical se retrouve à leur niveau, sur le bord externe.

- Les modifications des courbures diaphysaires se retrouvent au niveau des os des membres supérieurs mais elles sont beaucoup moins accentuées et l'épaississement cortical plus discret.

• Les radios du crâne, du rachis, du thorax sont à peu près normales avec néanmoins, un aspect un peu boursoufflé des côtes à leur partie moyenne.

• Mais on note, de façon diffuse, la trabéculation grossière des os, dont la structure est trop lâche ; ses mailles élargies, nettement visibles, donnent aux os des contours flous, en particulier au bassin et aux vertébres.

• Enfin, les radios objectivent un retard net de l'ossification ; aucun point épiphysaire n'est encore soudé, ce qui correspond à un âge osseux inférieur à 12 ans.

Les dosages biologiques ont permis de mettre en évidence l'hypophosphorémie trouvée à : 25 mg/l, 26 mg/l, 20 mg/l, à huit jours d'intervalle.

La calcémie est normale, variant entre 84 et 95 mg/l.

Les phosphatases alcalines sont constamment augmentées : 44 Unités King-Amstrong.

Par ailleurs, : glycémie : 0,82 g/l
Urée : 0,35 g/l
Protides : 75 g/l
Electrophorèse plasmatique normale
Lipides : 6,50 g
Cholestérol : 1,36 g/l

Ionogramme plasmatique :
- bases totales 154 méq.
- Na : 143 méq
- Cl : 104 méq
- K : 4 méq
- RA : 53 volumes.

Dans les urines : (avec une alimentation normale et variée)
- calciurie : 20 à 35 mg/24 h.
- phosphaturie : 1,40 à 2,56 g.
- chromatographie urinaire des acides aminés: normale (6 taches)
- sédiment urinaire normal
- ni albuminurie, ni méliturie

Une épreuve de perfusion calcique §
a été effectuée selon la technique de P. ROYER, M.LESTRADET et A.FREDERICH,(32) avec une perfusion intraveineuse de gluconate de calcium en solution à 10 %, diluée dans 450 ml de sérum glucosé isotonique, à raison de 1.500 mg de calcium par m2 de surface corporelle et passant en 12 heures.

Les urines sont collectées pendant deux périodes témoins de 24 heures et deux périodes de 12 heures, le jour de la perfusion.

On étudie simultanément dans chaque période :
- la calcémie, qui s'éléve normalement de 15 à 30 mg/l
- la calciurie, qui s'accroît brusquement le jour de la perfusion : on peut ainsi évaluer la proportion de calcium qui se retrouve dans les urines et en déduire la fixation de calcium sur le squelette. En réalité, il vaut mieux parler d'un "pourcentage de calcium non uriné" car il existe certainement une élimination intestinale ou une fixation par les tissus mous. Ce pourcentage se situe en moyenne, chez l'enfant normale, entre 50 et 75 %.
- la phosphatémie qui normalement augmente à la fin de la perfusion.
- la phosphaturie, qui normalement diminue et permet la recherche du pourcentage de réabsorption du phosphore filtré qui est notablement augmenté après la perfusion.

Pendant la durée de l'épreuve, l'alimentation comporte une quantité quotidienne moyenne de calcium et de phosphore de 500 à 800 mg/24 h.

---

§ Cette épreuve a été effectuée grâce au concours du Professeur Agrégé P. ROYER, des docteurs LESTRADET et FREDERICH que nous remercions bien vivement.

	AVANT LA PERFUSION 24 h.	PENDANT LA PERFUSION 12 h.	APRES LA PERFUSION 12 h.	APRES LA PERFUSION 12è à 36è h.
Ca urinaire	54 mg/24 h	277mg/12h	136mg/12 h	49mg/24 h
P. Urinaire	355mg/24 h	232mg/12 h	49mg/12 h	404mg/24 h
Ca sanguin	101mg°/oo	115mg °/oo		99mg °/oo
P. sanguin	22mg °/oo	29mg °/oo		25mg °/oo
% de réabsorption du P. filtré	76 %	91 %	98 %	80 %

Cette épreuve montre pendant la perfusion :

- L'augmentation de la calcémie et de la phosphatémie
- L'augmentation de la calciurie et la diminution de la phosphaturie : celle-ci est encore plus considérable dans les 12 heures suivant la perfusion. On note alors une élévation du pourcentage de réabsorption tubulaire du phosphore qui atteint 98 % : chiffre normal.

En outre, on constate que 83 % du calcium perfusé n'est pas retrouvé dans les urines, ce qui suggère une fixation d'une part importante de ce calcium dans l'organisme. (Le pourcentage du calcium non retrouvé dans les urines en 24 heures par rapport au calcium perfusé est de 33 à 70 normalement, avec une moyenne de 55.)

Une étude du métabolisme calcique à l'aide du radio-calcium[45] § selon la méthode de G. MILHAUD et J.P. AUBERT (2) a été faite chez notre malade.

Rappelons brièvement les principales voies du métabolisme calcique.

Le calcium est présent dans tous les tissus, et le sang représente un compartiment central dans lequel entre du calcium exogène et endogène, et duquel sort du calcium qui est excrété ou qui se fixe en d'autres points de l'organisme.

1) Une partie seulement du calcium alimentaire est aborbée par la muqueuse intestinale et passe dans le sang.

2) Le calcium est excrété par le rein et l'intestin : les selles contiennent donc à la fois du calcium alimentaire non absorbé et du calcium excrété.

3) L'os, soumis aux phénomènes d'ostéolyse et d'ostéoblastose, est en continuel renouvellement ;

Les études physico-chimiques des sels osseux ont montré que le calcium de ces sels s'échange avec celui des liquides ambiants, et on distingue deux phénomènes :
- L'échange iso-ionique, phénomène rapide de surface qui porterait essentiellement sur l'excès de calcium que les sels osseux renferment par rapport à la molécule de phosphate tricalcique.
- et l'échange par recristallisation, phénomène plus lent, qui correspondrait à la pénétration du calcium facilement échangeable à l'intérieur de la molécule de phosphate fondamentale.

Il est impossible, par les méthodes classiques, de mesurer l'intensité de tous ces processus : le seul losage chimique du calcium ne permet de connaître que la calcémie, la calciurie, le calcium ingéré et le calcium fécal.

---

§ Cette épreuve a été effectuée grâce au concours des docteurs G. MILHAUD et J.P. AUBERT, que nous remercions vivement.

L'emploi du calcium radio-actif a fait apparaître l'aspect dynamique du métabolisme calcique, et la méthode de MILHAUD permet de mesurer, sans aucune perturbation du système existant, l'intensité des différents processus définis plus haut, dans les cas normaux et pathologiques.

Le principe de la méthode est le suivant : la mesure de l'intensité des différents processus du métabolisme calcique est fondée sur la combinaison des résultats fournis par les bilans classiques et l'interprétation théorique de la courbe de décroissance de la radio-activité spécifique du calcium sérique, après l'injection intraveineuse d'une quantité pondéralement négligeable de radio-calcium $_{45}$.

La variation en fonction du temps de la radio-activité spécifique du calcium sérique est représentée dans un système semi-logarithmique par une courbe. L'étude et l'analyse mathématique des différents segments de cette courbe permettent (au terme de calculs complexes) de connaître :

1) Le taux de l'absorption intestinale du calcium dans l'état chimique où il se trouve dans les aliments.

2) La quantité de calcium excrété par l'intestin, en la différenciant de celle non absorbée.

3) La vitesse des processus physiologiques de renouvellement de squelette par ostéolyse et ostéoblastose.

4) La masse de calcium rapidement échangeable de l'organisme, c'est-à-dire, "le fonds commun calcique ". Ce fonds commun est décomposable en trois masses de calcium dont les constantes de vitesse d'échange avec le calcium sérique sont différentes, et qui sont identifiables à des entités anatomo-physiologiques définies:
- Le calcium des liquides extra-cellulaires dont la vitesse d'échange avec le calcium sérique est la plus rapide.
- Le calcium tissulaire dans sa fraction la plus labile.
- Le calcium tissulaire dans sa fraction la moins labile, et le calcium osseux dans sa fraction soumise à l'échange ionique.

- Enfin le dernier compartiment dont la vitesse d'échange est très lente par rapport aux autres, doit représenter la fraction de calcium osseux soumise aux phénomènes de recristallisation. Ce compartiment qui ne peut être déterminé qu'en poursuivant les mesures pendant trois semaines, est exclu du fond commun calcique qui se définit comme " l'ensemble du calcium de l'organisme dont la radio-activité spécifique s'équilibre rapidement avec celle du sérum, soit moins de 48 heures chez l'homme normal".

5) Les vitesses d'échange du calcium de ces différents constituants du fonds commun avec le calcium sérique.

6) La masse du calcium osseux soumis au phénomène de recristallisation.

Chez notre malade, cette épreuve a mis en évidence :

- Une augmentation du "fonds commun calcique" et de la vitesse de fixation du calcium sur l'os.
- Une absorption intestinale de calcium inférieure à la normale de l'adulte et une excrétion intestinale égale à la normale de l'adulte. S'il n'est pas absolument démontré que l'absorption intestinale normale soit la même à 17 ans que chez l'adulte, il est probable qu'elle lui est au moins égale, sinon supérieure. De même l'excrétion ne peut être chez l'adolescent normal qu'égale ou inférieure à celle de l'adulte. Ces résultats paraissent donc significatifs.

Le caractère vitamino-résistant de ce rachitisme hypophosphatémique a été confirmé par l'administration de 50.000 unités de vitamines D_2 par jour, pendant 20 jours, du 19 mars au 7 avril 1960.

Ce traitement n'a entrainé aucune modification des images radiologiques non plus que de la calcémie et de la phosphorémie, cependant que la calciurie s'élevait à 100 ou 120 mg/24 heures.

La vitamino-thérapie a été suspendue en avril 1960 pour pratiquer l'étude du métabolisme calcique avec le Calcium 45.
Elle n'a pas été reprise après les examens, car le malade a subi deux ostéotomies des fémurs, le 17 et le 29 septembre 1960, suivies

d'immobilisation plâtrée jusqu'au 29 novembre : en effet, nous savons que l'ostéoporose d'immobilisation, qu'entrainent indirectement les interventions, de même d'ailleurs que toute maladie imposant un long séjour au lit, a un effet net sur la calcémie, en même temps que sur les signes radiologiques dia-épiphysaires et sur le taux des phosphatases alcalines. Si le traitement par la vitamine D est poursuivi pendant cette période, les deux effets s'additionnent et créent de graves dangers d'hypercalcémie. La règle est donc d'interrompre le traitement vitaminique au moins un mois avant l'intervention et de ne le reprendre qu'à la rechute radiologique ou biologique.

Chez notre malade, l'intervention a entraîné :
- Un accroissement de taille de 2 cm 1/2 en 3 mois, alors que l'enfant avait grandi de 2 cm seulement pendant les 6 mois précédents.
- Une élévation de la phosphorémie à 41 mg/l en décembre 1960, qui s'est, d'ailleurs rapidement abaissée à 31 mg/l en janvier 1961.
- Une densification de la trame osseuse.

Cliniquement, l'ostéotomie a notablement amélioré la marche qui reste talonnante mais avec une nette diminution du dandinement. Elle se fait toujours en genu valgum bilatéral. La marche rapide est bonne, à défaut de course.

Enfin, on notait une raideur des genoux et des hanches importante, interdisant au malade de s'accroupir, mais qui paraît diminuer légèrement : au dernier examen, en décembre 1961, la flexion des genoux atteint 110°, celle des hanches, 140°, environ.

Depuis janvier 1961, le malade reçoit 40.000 UI de vitamine D par jour. Il est en excellent état général. Il ne présente aucun des signes habituels d'hypervitaminose D : anorexie, asthénie, soif intense, nausées. La tension artérielle est normale, et la calcémie dosée régulièrement, n'a jamais excédé 100 mg/L.

Au dernier examen, en décembre 1961, la calcémie est de 96mg/l. L'amélioration se poursuit et le traitement est maintenu à 1 mg de vitamine D/j. Le problème qui se pose actuellement est celui de la durée de ce traitement.

Doit-on le poursuivre à l'âge adulte, où la maladie a tendance à se stabiliser spontanément ? Cette question n'a pas reçu de réponse définitive.

Selon LAMY et ROYER, "la conduite à tenir dépend de la tolérance de l'adulte à son affection. Mais dans la majorité des cas, l'arrêt du traitement est souhaitable à ce moment"(23).

Observation n' I : L... Bertrand
15 mars 1960

Observation n' II : L... Laurence
13 juin 1960

OBSERVATION N°2

Laurence L..., née le 21 décembre 1958, est examinée à l'âge de 15 mois, en mars 1960 : cet examen est fait systématiquement à l'occasion de la découverte d'un rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique chez son frère de 16 ans, Bertrand.

Née au terme d'une grossesse normale, elle pèse 3100 g à la naissance. Sa croissance est un peu lente mais elle a un régime alimentaire convenable et varié et reçoit à plusieurs reprises, de la vitamine D, aux doses moyennes de 1 000 U/j. Elle a, par ailleurs, bénéficié de promenades régulières au soleil. Elle s'est assise à huit mois et ne marche pas encore à 15 mois.

Par ailleurs, elle ne présente aucun antécédent pathologique notable.

A son premier examen, dans le service du Professeur Agrégé, R. JOSEPH, le 29 mars 1960, elle a 15 mois, pèse 7 kg 600 et mesure 0,75 m, donc hypotrophie qui se chiffre par un retard de - 17 % pour le poids et - 3 % pour la taille.

Elle ne présente,à l'examen clinique, aucune dysmorphie évidente
- Le front ne bombe pas.
- Le crâne est normal avec un périmètre cranien de 45 cm.
- La fontanelle antérieure est presque entièrement soudée.
- On ne note pas de plagiocéphalie, ni de ramollissement des sutures.
- Le thorax n'est pas déformé : on perçoit seulement un discret chapelet costal à la palpation. Pas de cyphose dorsale.
- Pas de bourrelets épiphysaires ni d'incurvations diaphysaires .
- On ne note pas d'hypotonie de la paroi abdominale mais une légère hypotonie musculaire des membres.

Au total, pas de signe clinique évident de rachitisme et examen général normal.

Des radiographies du squelette par contre, montrent des signes certains de rachitisme.

- Les altérations méta-épiphysaires sont particulièrement nettes au niveau des poignets, des genoux et des chevilles.

- L'extrêmité inférieure des radius et, plus encore, celle des cubitus, est élargie, floue, irrégulière, déprimée en cupule présentant deux spicules latéraux très nets.

- aux genoux, l'extrêmité inférieure des fémurs est véritablement frangée, "en dents de peigne" avec traits scalariformes : elle forme aussi une cupule centrale bordée de becs latéraux. Les mêmes altérations se retrouvent aux extrêmités supérieures et inférieures des tibias et péronés.

- par contre, on ne note pas de modification des courbures diaphysaires des os longs, mais une trabéculation osseuse un peu lâche.

- les cupules rachitiques se retrouvent nettement à l'extrémité antérieure des côtes également élargie et floue.

Crâne et rachis sont normaux.

Il n'existe pas de retard d'apparition des points d'ossification.

Les examens biologiques confirment le diagnostic de rachitisme:

- Hypophosphorémie constante retrouvée à plusieurs dosages : 28 mg°/$_{oo}$ 30 mg °/$_{oo}$, 25 mg °/$_{oo}$.
- Calcémie normale : 101 mg °/$_{oo}$, 100 mg °/$_{oo}$, 99 mg °/$_{oo}$
- Phosphatases alcalines augmentées : 56 unités King Amstrong, 30 UKA 36 UKA.
- Urée sanguine ; 0,20 g °/$_{oo}$
- Protidémie : 72 g °/$_{oo}$
- Ionogramme plasmatique :

bases totales	: 142 méq
Na	: 131 méq
Cl	: 100 méq
K	: 4,1 méq
RA	: 32 volumes

Dans les urines, avec un régime non contrôlé :

- Calciurie : 7 à 10 mg/24 h.

- Phosphaturie : 250 à 400 mg/24 h.
- Chromatographie des acides aminés urinaires : sub.normale (7 à 9 taches)
- Epreuve de Volhart : normale entre 1006 et 1032.

Une perfusion calcique § est faite avant d'entreprendre le traitement: elle est effectuée selon la même technique que pour la première observation et s'étend sur 12 heures.

Elle montre également une diminution importante de la phosphaturie et une élévation franche du pourcentage de réabsorption du phosphore, qui atteint sous perfusion 92%, valeur proche de la normale

Par ailleurs, du calcium perfusé au cours de l'épreuve (555 mg) 8 % seulement sont éliminés dans les urires: les 92 % du calcium perfusé sont donc fixés dans l'organisme: tout se passe comme si l'enfant était en carence calcique.

	AVANT PERFUSION 24 h.	PERFUSION (12 h) et après PERFUSION (12 h)	APRES PERFUSION 12 à 36 h.
Ca urinaire	2 mg/24 h	51 mg/24 h	18 mg/24 h
P. urinaire	128 mg/24 h	22 mg/24 h	142 mg/24 h
Ca sanguin	99mg °/oo	119mg °/oo	88 mg °/oo
P. sanguin	20 mg °/oo	23 mg °/oo	24 mg °/oo
% de réabsorption du P. filtré	41 %	92 %	83 %

§ Cette épreuve a été effectuée grâce au concours du Professeur Agrégé P. ROYER, des docteurs H.LESTRADET et A. FREDERICH que nous remercions bien vivement.

Enfin, on termine l'exploration biologique avant la mise en oeuvre du traitement, par l'étude du bilan calcique § : l'enfant est mise à un régime alimentaire comportant 500 à 550 mg de calcium par 24 heures.

On étudie un bilan spontané sans traitement, puis le même bilan avec adjonction de 10.000 U de vitamine D par jour.

Pour l'alimentation, les précautions d'usage ont été prises: période d'adaptation au régime, boissons surveillées, vaisselle décalcifiée...

Les urines sont recueillies en totalité chaque jour et les selles collectées par périodes de 5 jours avec marquage au carmin du début et de la fin de la période ; les dosages de calcium ont été effectués dans les selles après homogénéisation mécanique, dessication, minéralisation au four à moufle.

Les résultats sont les suivants :

Avant traitement

- calcium fécal (moyenne sur 5 j.) : 313 mg/24 h
- calcium urinaire " : 29 mg/24 h

Après traitement de 10 000 U de vitamine D_2 par jour.

- calcium fécal (moyenne sur 5 j) : 291 mg/24 h
- calcium urinaire " : 21 mg/24 h

Le bilan est donc faiblement positif avant traitement : 174 mg de calcium sont retenus par 24 h. L'absorption calcique n'est pas notablement augmentée par la vitamine D_2 à la dose de 10 000 U/j : en effet, 246 mg seulement de calcium sont alors retenus par 24h. Ces valeurs sont beaucoup plus basses que chez le sujet normal.

EVOLUTION

- Après cette épreuve, l'enfant est mise en traitement, et reçoit à dater du 25 avril 1960 10 000 U de vitamine D_2 pendant 15 jours.

§ Ces examens ont été effectués grâce au concours du Professeur Agrégé P.ROYER, des docteurs H.LESTRADET, A.FREDERICH et S.GERBEAUX, que nous remercions vivement.

Puis, on passe à 40.000 U/j car aucune amélioration n'est notée sur les clichés radiographiques. Le contrôle de la calcémie est fait une fois par semaine et celui de la calciurie par le test de Sulkovitch tous les deux jours.

- Le traitement de 40.000 U/j , soit 1 mg de vitamine D est poursuivi sans interruption pendant deux mois, période que l'enfant passe à Toulon.

La vitamino-thérapie a été bien supportée et, au terme de cette période, on pratique un nouveau bilan en août 1960.

- Au point de vue clinique :

L'enfant a 20 mois : elle mesure 76 cm 1/2 (soit - 7 %) et pèse 8 kg 550 (soit - 13 %).

Elle commence à marcher et la démarche est normale pour un enfant de cet âge mais on note au niveau des membres inférieurs, une incurvation du type rachitique à concavité interne, prédominant sur le 1/3 supérieur des tibias. Les membres supérieurs ne présentent pas d'incurvation mais des bourrelets radio-carpiens assez nets.

Le chapelet costal thoracique persiste avec ébouche d'un sillon sous-mammaire.

On note, en outre, un front bombé et un aplatissement occipital. Le périmètre cranien est de 49 cm. La fontanelle est fermée. On ne note pas de cypho-scolicse. L'enfant a 7 incisives et 4 prémolaires d'aspect normal.

Par ailleurs, le foie et la rate sont normaux. On ne note pas d'adénopathie. Les examens cardio-vasculaires et neurologiques sont normaux. Le développement psychique est satisfaisant : l'enfant dit quelques mots.

- Au point de vue radiologique :

Non seulement il n'y a aucune amélioration des signes radiologiques, mais on note une nette accentuation des signes épiphysaires et l'apparition d'une déformation des tibias déjà observée cliniquement.

- Quant aux examens biologiques :

Ils montrent toujours l'hypophosphatémie à 25 mg/l. La calcémie est de 99 mg. Les phosphatases alcalines à 26 Unités King Amstrong.

Les différents autres examens pratiqués restent normaux : ionogramme, chromatographie des acides aminés urinaires, épreuve de Volhart.

Devant l'échec du traitement initial, la dose de vitamine D_2 est alors augmentée progressivement jusqu'à 5 mg par jour, dose atteinte fin septembre.
Après un mois environ de ce traitement, la radiographie du poignet objective un début de réparation des extrêmités épiphysaires : celles ci sont plus nettes et un fin liseré de densification apparaît aux bords métaphysaires des os qui deviennent réguliers.

La calcémie reste voisine de 105 mg/l. La phosphorémie atteint 40 à 45 mg/l et la phosphatasémie revient à 18 UKA.

Le traitement est poursuivi à la dose de 5 mg/j mais, fin novembre, l'enfant présente une soif importante sans polyurie, avec anorexie, et fatigue générale : tension artérielle 11 - 8. La calcémie atteint alors 118 mg, ce qui amène à diminuer la dose de moitié , soit 2,5 mg/j.

Rapidement, les signes fonctionnels disparaissent et la calcémie revient à 11 mg/l en 10 jours environ.

En février 1961, l'enfant, dont les signes de rachitisme ont totalement disparu, présente une nouvelle poussée d'hypercalcémie à 120 mg/l, ce qui oblige à réduire la dose de vitamine D à 1,5 mg, puis 1 mg. Cet incident n'a donné lieu à aucune manifestation clinique et seul, le contrôle régulier de la calcémie l'a mis en évidence.

En octobre 1961, elle a 2 ans et dix mois. Elle mesure 87,5 cm (- 4,5 %) et pèse 11,100 kg (- 7%).

Elle est en bon état général.

La démarche est normale : les jambes sont droites (avec un

pied valgus physiologique). On ne perçoit ni bourrelets épiphysaires ni chapelet costal. Thorax, rachis et crâne sont normaux.

L'examen viscéral est normal. La tension artérielle est à 8-5.

Les radiographies montrent une bande dense de réparation osseuse des bords métaphysaires des os longs. Les extrêmités osseuses ont une largeur normale et la trabéculation à leur niveau, ne montre plus d'anomalie.

Par contre, les examens biologiques objectivent la persistance de l'hypophosphorémie à 20 mg/l alors que le phosphatasémie reste à 17 UKA et la calcémie à 91 mg/l.

En décembre 1961, l'enfant présente une nouvelle poussée d'hypercalcémie à 118 mg, sans trouble fonctionnel mais qui conduit à une nouvelle réduction des doses de vitamine D : 0,5 mg/jour.

DISCUSSION

Ces observations répondent au tableau clinique du rachitisme vitamino-résistant familial, qu'ont décrit pour la première fois ALBRIGHT, BUTLER et BLOOMERG, en 1937 (1) puis LUSSY, FANCONI et GIRARDET (11), LAMY et ses collaborateurs en France (24).

D'après un article du Professeur Lamy, 100 cas étaient déjà relevés dans la littérature mondiale, en 1958.

Le rachitisme vitamino-résistant familial serait la forme la plus fréquemment observée dans les pays anglo-saxons et scandinaves, alors qu'en France, le rachitisme carentiel reste d'une regrettable fréquence.

SIGNES CLINIQUES

Nos observations sont en tous points conformes aux description déjà données de cette affection.

- Le début apparent de la maladie au cours de la 2è année.
- Le retard statural qui s'accentue avec l'âge pour réaliser un nanisme dysharmonieux avec micromélie.
- L'atteinte prédominante des os longs au niveau de leurs extrêmités fertiles.
- Les déformations portant essentiellement au niveau des membres inférieurs.
- L'absence de troubles du tonus.

Tous ces signes, notés dans nos deux cas, sont des caractères classiques.

D'autres anomalies, qui ne s'observent qu'après un certain temps d'évolution, sont aussi rencontrées chez l'aîné de nos malades et sont comparables à celles observées dans beaucoup d'autres cas (23) :

- La gravité des déformations des membres inférieurs.
- L'apparition d'une fatigabilité et de douleurs osseuses entre 5 et 10 ans.

- L'importance du retard statural en l'absence du traitement.
- L'allongement du crâne dans le sens antéro-postérieur.
- L'ensellure du nez.
- L'obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales.

Toutefois, certains caractères cliniques classiques font défaut chez nos deux malades :

- Le front "olympien" et l'hypertélorisme.
- La scoliose rachidienne vraie.
- La dentition anormale par calcification défectueuse.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Les signes radiologiques, qui ont une assez grande ressemblance avec ceux du rachitisme commun avitaminique, sont présents dans nos deux observations.

- Les anomalies métaépiphysaires prédominent au niveau des épiphyses fertiles : poignets, genoux, chevilles.

Les noyaux épiphysaires ont perdu leur structure normale : l'élargissement transversal de l'épiphyse est souvent considérable et correspond au bourrelet perçu par la palpation. La déformation de la ligne métaphysaire est caractéristique : normalement rectiligne, elle prend ici, un aspect concave, en cupule, se prolongeant latéralement par deux becs réalisant un aspect général dit "en toit de pagode".

Enfin, l'insuffisance de l'ossification métaphysaire se traduit par un aspect dentelé, frangé, souvent flou et même vermoulu de l'extrêmité osseuse la trame osseuse est lâche, les mailles larges et irrégulières. Parfois, dans cet os métaphysaire, on reconnaît des zones denses alternant avec des bandes claires et réalisant un aspect zébré, en bandes parallèles à la ligne d'ossification qui est, elle-même, irrégulière, finement frangée.

- Les anomalies diaphysaires prédominent aux membres inférieurs mais se voient également au niveau des membres supérieurs : il s'agit de déformations des courbures diaphysaires : ces incurvations

souvent très accentuées "en crosse", s'accompagnent d'un épaississement de la corticale dans la concavité de la déformation, résultant d'une ossification périostée se faisant en strates parallèles.

Les diaphyses paraissent grêles : en effet, les métaphyses très larges dans leur portion juxta-épiphysaire , deviennent rapidement étroites comme si le modelage métaphyso-diaphysaire se faisait de façon exagérée.

Par contre, en général, la structure osseuse des diaphyses est sensiblement normale ; néanmoins, on peut observer parfois des zones de résorbtion osseuse de Looser (34-39) des fractures vraies (1) ou des images pseudo-kystiques (10).

- Enfin, la structure osseuse des os plats et des os courts, en particulier celle du bassin et des vertébres, est également remaniée: elle est trop lâche et surtout les cloisons osseuses qui limitent les mailles du tissu osseux, sont densifiées et contrastent, par leur condensation et leur épaississement, avec les logettes claires qu'elles limitent. Les contours osseux sont flous et imprécis. Ces lésions vertébrales peuvent entrainer des cypho-scolioses vraies que l'on n'a pas notées dans nos deux observations.

- Sous l'influence de hautes doses de vitamine D, l'amélioration des lésions osseuses se traduit par la densification des épiphyses : l'élargissement disparaît, la cupule se comble, la zone floue se calcifie et l'extrêmité de l'os est bordée d'une bande sombre de plusieurs millimètres d'épaisseur.

La structure osseuse devient plus fine et régulière. La trame est plus dense et les contours osseux sont mieux déssinés.

Les courbures diaphysaires peuvent se redresser si le traitement est précoce et c'est ce que nous avons observé dans l'observation n° II, mais ces incurvations, en l'absence de traitement, laissent parfois des séquelles définitives et imposent alors des ostéotomies de redressement (observation n° I).

GENETIQUE

Sur le plan génétique (24), nous constatons ici l'atteinte de deux générations successives, sous une forme inapparente chez la mère mais majeure chez son fils et sa fille.

L'affection serait due à l'action d'un gène se manifestant à l'état hétérozygote: il n'a pas été constaté, en effet, de consanguinité parentale et la transmission se fait directement de parent à enfant comme dans un grand nombre de généalogies.

La manifestation du gène est cependant quelque peu irrégulière: parfois limitée à une hypophosphatémie isolée sans altérations osseuses concomittantes, comme c'est le cas de la mère de nos malades.

Les deux sexes sont touchés. Toutefois, la répartition dans les fratries semble différente selon le sexe du géniteur atteint : il semblerait que les femmes transmettent l'affection à leurs fils et à leurs filles, alors que les hommes la transmettraient uniquement à leurs filles mais à toutes celles-ci.(24)

Ces constatations suggéreraient l'hypothèse selon laquelle le gène responsable est porté par le chromosome X.

Ce mode de transmission paraît le plus fréquent dans le rachitisme vitamino-résistant familial (17-24-40). Cette hypothèse a été avancée par Winter et ses collaborateurs (40) qui ont étudié une famille très évocatrice d'un tel mode héréditaire : cette famille comprend, en effet, 325 personnes réparties sur 6 générations, 166 d'entre elles ayant été examinées. Les résultats de cette étude furent les suivants :

- Les malades naissent toujours d'un parent atteint, cette atteinte étant uniquement biologique chez les filles et, au contraire, biologique et clinique chez les garçons.

- Les pères ne transmettent l'affection qu'à leur filles, jamais à leurs fils : ainsi 7 pères rachitiques ont eu 21 enfants : 10 garçons tous normaux, 11 filles toutes atteintes.

- Dans cette descendance de 9 mères conductrices ayant une hypophosphatémie, on trouve 6 garçons rachitiques sur 14, et 4 filles hypophosphatémiques sur 13.

Mais ce mode de transmission n'est certainement pas constant (41) : il existe, en effet, des cas transmis de père à fils, selon le mode dominant autosomique (20-27-32) et des cas sporadiques (20-42) qui font envisager une transmission récessive ou plutôt une mutation récente.

Il est difficile de tirer une conclusion certaine des faits actuellement connus (24-32) : on pourrait se demander s'il existe deux variétés génétiques de l'affection : l'une se transmettant selon le mode dominant autosomique ; l'autre selon un mode incomplètement dominant et lié au sexe. Or, dans le cas d'une éventuelle hétérogénéité génétique du rachitisme vitamino-résistant familial, il serait du plus haut intérêt de rechercher si le mécanisme physiopathologique est le même dans les deux variétés ou s'il est, au contraire, différent.

Il faut remarquer dans notre cas, que la maladie se réduit chez la mère de nos malades à une hypophosphatémie latente, alors qu'elle existe chez les deux enfants, sous son aspect majeur. Ce fait assez fréquent (40-41) pourrait résulter d'une moindre pénétrance de la tare dans le sexe féminin.

SIGNES BIOLOGIQUES

Les caractères biologiques de ces deux observations sont ceux de la plupart des cas de rachitisme vitamino-résistant familial :

- Hypophosphatémie franche, calcémie normale, phosphatases alcalines modérément augmentées.
- Calciurie basse, phosphaturie élevée
  - ni albuminurie, ni méliturie, ni hyperamino-acidurie
- Taux de sodium, chlore, potassium, urée sanguins : normaux.
  - réserve alcaline : normale.
- Bilan calcique nul dans la première observation, faiblement positif dans la seconde; bien qu'un bilan négatif soit plus caractéristique encore, (6-24-40) des bilans insuffisamment positifs sont, vu l'âge de nos malades, certainement pathologiques.

- Absence de modifications de la phosphatémie et du bilan calcique sous l'effet de doses moyennes de vitamine D (50 000 U/j pour l'observation I et 10 000 U/j pour l'observation II).

- Retour à la normale des taux de réabsorption rénale du phosphore sous l'influence d'une perfusion de 1500 mg de calcium /m2/12h (32)

- Il s'y ajoute, pour l'observation I, la tentative de démonstration, après injection intra-veineuse de calcium ^{45} (2)
- d'une augmentation du "fonds commun calcique" et de la vitesse de fixation du calcium sur l'os.
- d'une absorption intestinale de calcium inférieure à la normale, tandis que l'excrétion intestinale reste normale.

Toutefois, l'absence de comparaison avec un témoin normal de même âge ne donne à ces mesures isotopiques qu'une valeur de probabilité.

DIAGNOSTIC

Sur le plan du diagnostic différentiel, peu de problèmes se sont posés dans nos deux observations.

- Le rachitisme carenciel a été rapidement éliminé chez la plus jeune de nos malades pour qui pouvait se poser ce problème.

Le début en est plus précoce, l'hypotomie est franche, l'hyper amino-acidurie est fréquente : souvent, existent également, des signes de tétanie. L'étiologie carentielle y est manifeste.

Or, notre malade ne répondait à aucune des conditions et avait bénéficié, durant les premiers mois de la vie, d'une vitaminothérapie préventive, aux doses habituelles de 1000 U/j environ.

Enfin, et surtout, l'absence de réponse biologique ou radiologique au traitement entrepris à des doses de 40 000 U/j soit 1 mg de vitamine D/j, et ceci pendant 2 mois, a éliminé complètement la possibilité d'un rachitisme commun.

- En présence de notre premier malade, porteur de déformations importantes, l'analyse clinique, radiologique et biochimique, nous permettait d'éliminer facilement deux ostéochondrodystrophies héréditaires : l'achondroplasie et la maladie de Morquio.

- De même, le diagnostic de nanisme avec ostéodystrophie secondaire aux insuffisances rénales globales de l'enfant, fut aisément écarté :

. Les lésions osseuses sont, en effet dans ce cas, celles d'une ostéite fibreuse ou fibrokystique avec ostéoclasie intense donnant des images radiologiques caractéristiques.

. Le syndrome biochimique est très différent avec augmentation de l'azotémie et de la phosphatémie et diminution de la calcémie et des bicarbonates.

- Le véritable problème diagnostique est la discussion de certains autres rachitismes vitamino-résistants infantiles, dus à 4 maladies :

. L'acidose tubulaire d'Albright :

Celle-ci habituellement non familiale, se caractérise par l'association au rachitisme, d'une néphrocalcinose, voire d'une lithiase urinaire, d'une hypercalciurie et d'une hyperchlorémie avec abaissement des bicarbonates plasmatiques. Elle est très sensible à l'administration de citrate de sodium.

. Le syndrome de De Toni Debré-Fanconi:idiopathique associe au rachitisme avec nanisme, une albuminurie, une acidose, un défaut de concentration des urines et un diabète rénal phosphato-gluco-aminé. Le traitement nécessite ici l'association d'alcalins et de vitamine D à très hautes doses.

. La cystinose :

peut réaliser un tableau identique au précédent, ou dissocié, ou completé par des signes d'insuffisance rénale globale. La recherche de certains signes: photophobie, hépatomégalie, et surtout de

cristaux de cystine dans la cornée et dans la moelle osseuse, permet le diagnostic.

Ces deux dernières affections sont héréditaires et se transmettent selon le mode récessif(8).

• Enfin, l'hypophosphatasie congénitale :

débute en règle générale, plus tôt, dès la première année. La calcémie est normale et, fait capital, la phosphatémie est élevée et le taux des phosphatases alcalines sériques très bas. Cette affection très grave, offre une résistance absolue à la vitamine D.

TRAITEMENT

Sur le plan thérapeutique, les doses de vitamine D nécessaires pour obtenir la disparition du rachitisme chez nos malades sont celles habituellement indiquées, soit 2,5 à 5 mg/j, chez l'enfant de la deuxième observation, à la période initiale, 1 mg par la suite, moins de 1 mg actuellement.

Mais ce traitement ininterrompu par de fortes doses de vitamine D, n'est pas toujours bien toléré et risque d'entrainer des accidents d'hypercalcémie comme nous en avons noté, à plusieurs reprises, au cours de l'observation n°II.

Pour comprendre leur mécanisme, il nous faut rappeler les deux actions de la vitamine D, qui entrent , ici, en jeu: (30)

1) La vitamine D augmente l'absorption intestinale du calcium par une action directe mais lente car elle se fait par des processus métaboliques complexes et nécessite environ 24 heures.

2) La vitamine D, en présence d'un os déminéralisé, agira d'abord en favorisant le dépôt de calcium sur l'os, pour reconstituer le stock de calcium "échangeable" de l'os qui était nul ou très réduit. Puis, secondairement, la vitamine D mobilisera ce calcium pour chercher à augmenter la calcémie.

Ces actions intestinale et osseuse de la vitamine D, expliquent certaines constatations observées au cours des traitements anti-rachitiques :

- La vitamine D administrée à des sujets carencés en calcium risque d'être à l'origine d'accidents d'hypocalcémie car l'action de fixation calcique osseuse prédomine alors sur l'absorption calcique intestinale, plus lente. Ce fait est bien connu dans le traitement du rachitisme carentiel, où il est prudent de faire précéder l'administration de vitamine D d'un traitement calcique de quelques jours.

- L'administration de petites doses de vitamine D tend à reconstituer le stock de calcium échangeable des os et cet effet sera toujours très amorti surtout si les doses, minimes et répétées, laissent tout le temps à l'action intestinale de se manifester et, par conséquent, d'augmenter la calcémie.

Par contre, si l'on donne de fortes doses de vitamine D, l'effet sera brutal et, à plus ou moins long terme, il aboutira à une hypercalcémie car l'os aura eu suffisamment de vitamine D pour reconstituer son stock calcique et sera capable, secondairement, d'en rejeter dans la circulation.

Les accidents d'hypercalcémie que nous avons rencontrés au cours du traitement et qui ont été souvent notés dans d'autres cas de rachitisme vitamino-résistant familial, relèvent vraisemblablement de ce mécanisme. Ils obligent, évidemment, à la réduction des doses de vitamine D, à défaut de l'arrêt total du traitement qui risquerait d'entrainer une rechute de la maladie.

Cliniquement, ces accidents peuvent être totalement muets, comme nous l'avons vu, et se résumer au seul stigmate biologique d'une calcémie supérieure à 110 mg/l.

Parfois, ils se traduisent par une asthénie avec anorexie intense et globale, contrastant avec une soif vive ; des nausées sont fréquemment observées.

Enfin, le tableau peut s'aggraver : amaigrissement rapide avec déshydratation, modification du comportement avec asthénie intense, enfin, hypertension artérielle et élévation précoce et constante du taux de l'azotémie : les atteintes digestive, nerveuse et rénale

sont, en effet, la traduction symptomatique la plus nette, mais en fait l'hypercalcémie et la mobilisation du calcium forment des dépôts dans divers organes : parois du tube digestif, reins, myocarde et endocarde, trame pumonaire, dure-mère, artères viscérales et cérébrales.

Le traitement de ces accidents est avant tout préventif, et la surveillance clinique et biologique des sujets soumis à de fortes doses de vitamine D comme l'exige le traitement du rachitisme vitamino-résistant doit être régulière et rigoureuse. Dans ce cas, nous l'avons observé, l'hypercalcémie est facilement enrayée par une réduction des doses thérapeutiques.

En conclusion, il nous semble important de souligner que le traitement par la vitamine D du rachitisme vitamino-résistant familial, s'il est appliqué précocement, évite les déformations squelettiques et permet une croissance normale. Aussi est-il fondamental d'essayer de dépister la maladie dès son début, dans les familles atteintes.

PHYSIOPATHOLOGIE

Il nous reste à envisager le problème pathogénique de cette affection.

Plusieurs hypothèses furent envisagées : en particulier, celle d'une anomalie primitive de l'os, celle d'un défaut d'activité vitaminique D du plasma ou d'une activité antivitaminique plasmatique, mais surtout celle d'un diabète rénal phosphaté primitif et celle d'un défaut d'absorption intestinale du calcium.

. La possibilité d'une anomalie primitive de la matrice osseuse a été envisagée en raison d'anomalies particulières de la structure des os atteints de rachitisme vitamino-résistant familial, décelables par les méthodes d'examen biophysique (10). Mais cette hypothèse ne peut être retenue : en effet, les cartilages costaux d'enfants atteints de rachitisme vitamino-résistant familial se calcifient in vitro aussi bien que les cartilages d'enfants normaux, lorsqu'on les

fait incuber dans un sérum dont le calcium et le phosphore sont à un taux normal (14). D'autre part, l'injection de phosphates marqués par P_{32} montre que le taux d'accrétion osseuse (mg de phosphore fixés par mg de phosphore osseux et par jour) est le même chez les enfants atteints de rachitisme vitamino-résistant familial que chez les enfants normaux.

Enfin, nos propres observations montrent que le calcium injecté par voie veineuse est, en majeure partie, fixé dans l'organisme (83 % dans l'observation I, 92 % dans l'observation II) et que la vitesse de fixation du calcium sur l'os est, dans l'observation I supérieure à la normale.

Ces faits indiquent que l'os atteint de rachitisme vitamino-résistant familial, est susceptible de se minéraliser normalement lorsque le calcium et le phosphore sont disponibles à un taux suffisant dans le plasme.

. L'éventualité d'un défaut d'activité vitaminique D du plasma n'est pas davantage à retenir. L'action anti-vitaminique D du plasma des malades atteints de rachitisme vitamino-résistant familial, un moment envisagée (39), n'a pas été confirmée. D'autre part, les mesures biologiques de l'activité vitaminique D du plasma de ces sujets ont donné des valeurs normales (40).

. L'existence d'un diabète phosphaté dans les cas de rachitisme vitamino-résistant familial a été maintes fois démontrée : augmentation de la clearance rénale des phosphates, abaissement du taux de leur réabsorption tubulaire et de leur réabsorption maxima (Tmp), l'absorption intestinale du phosphore étant par ailleurs normale (11-35). Ce diabète rénal phosphaté a souvent été considéré comme le fait primitif (7-8-11-34) ; mais des arguments très importants s'opposent à cette conception :

- L'épreuve de perfusion calcique (12-16-25-26-32) montre que l'apport veineux de calcium ramène à la normale la réabsorption tubulaire du phosphore, pour peu que la dose soit suffisante et la perfusion assez prolongée. Il en est ainsi chez nos deux malades.

- Les bilans phosphorés montrent que la réabsorption tubulaire des phosphates est basse chez les sujets atteints de rachitisme vitamino-résistant familial, lorsque le régime alimentaire est riche en phosphore, mais qu'avec un régime pauvre en phosphates et additionné d'un gel d'albumine, elle atteint des valeurs normales de 96 à 98 % (12-37)

Ainsi, la diminution de la réabsorption des phosphates apparaît comme un trouble fonctionnel, pouvant disparaître sous l'effet d'une surcharge calcique ou d'une privation de phosphates. Le mécanisme homéostasique qui ajuste la réabsorption phosphorée existe chez les malades atteints de rachitisme vitamino-résistant familial, mais fonctionne de manière à maintenir la phosphorémie à un taux bas (37).

Tout se passe comme s'il existait ici, un hyperparathyroïdisme ainsi que l'indiquait Albright dès 1937 (1). Et l'on peut considérer l'hyperfonctionnement parathyroïdien comme secondaire au défaut d'absorption intestinale du calcium.

La négativité du bilan calcique, ou sa très faible positivité, apparaît comme un fait essentiel dans nos deux observation et dans de nombreuses autres (1-6-24-40). La calciurie étant toujours faible au cours du rachitisme vitamino-résistant familial, c'est l'élévation du calcium fécal qui est en cause. Cette élévation peut-elle résulter d'une excrétion anormale de calcium par la muqueuse intestinale ? Les mesures faites chez notre malade n° I, indiquent que la vitesse de cette excrétion est normale. Il faut donc admettre que l'insuffisance du bilan calcique résulte uniquement d'un défaut d'absorption intestinale du calcium. Mais on ignore la cause de ce défaut.

L'absorption intestinale (30) du calcium alimentaire, se fait selon deux modes : l'un passif, s'effectue sur la portion haute du grêle, le second actif, se fait sous l'action directe de la vitamine D. Cette action est lente, elle permet l'absorption calcique après un temps de 24 h environ, ce qui explique qu'elle ait lieu sur la portion basse du grêle et ce qui tend à prouver qu'elle met en jeu des processus métaboliques complexes : il s'agirait d'une phosphory-

lation oxydative. Cette absorption active du calcium intestinal est direstement commandée par les besoins de l'organisme en calcium et augmente considérablement en cas de régime pauvre en calcium, mais seulement en présence de vitamine D .

Donc, sachant que cette absorption est réglée par la vitamine D et que celle-ci semble agir en favorisant la diffusion active du calcium (18), on peut seulement envisager à l'origine du rachitisme vitamino-résistant familial, une anomalie des mécanismes qui assurent cette diffusion, ou bien encore, un défaut de transformation de la vitamine D en métabolites plus directement actifs.

C O N C L U S I O N S

Nous avons étudié deux cas de rachitisme vitamino-résistant familial idiopathique, intéressant deux membres d'une même fratrie.

- Le premier cas réalise une forme complète, ayant évolué jusqu'à l'adolescence et associant, aux principaux signes radiologiques et biologiques de la maladie, de graves lésions osseuses avec déformations.

- Le deuxième cas, est, au contraire, un exemple de l'évolution favorable de l'affection quand celle-ci est dépistée et traitée précocement. Les lésions de rachitisme à leur début, ont, en effet, été effacées par un traitement par la vitamine D à hautes doses, poursuivi de façon ininterrompue. Ce traitement a d'ailleurs provoqué à plusieurs reprises chez notre malade des accidents d'hypercalcémie.

La maladie paraît avoir été transmise à ces deux enfants par leur mère qui présente une hypophosphorémie isolée.

L'étude du métabolisme calcique par le radio-calcium$_{45}$, pratiquée chez notre premier malade, permet d'évoquer, comme trouble primitif dans la pathogénie du rachitisme vitamino-résistant familial, un défaut d'absorption intestinale du calcium, défaut dont le mécanisme intime n'a pu encore être élucidé.

Vu, le Président de Thèse :

M. M. LELONG

Vu, le Doyen de la Faculté :

M. L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1) Albright F, Butler A M et Boomerg E - Rickets resistant to vitamin D therapie Am.J.Dis. Child 54-529 1937.

2) Aubert JP et Milhaud G - Mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme -
Biochim.biophys. Acta. 39-122 1960.

3) Bauer G C H; Carlson A et Lindquist B - Bone salt metabolism in human rickets studied with radioactive phosphorus
Métabolism. 5 - 573 1956.

4) Bronner F, Harris R.S. Maletskos C J et Benda C E -STudies in calcium métabolisme. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings.
J. Clin. Invest. 35 . 78 1956.

5) Collman E N et Foote N - Craniostenosis with familial vitamin D resistant rickets.
Brit? Med. J 1. 561 1954.

6) Dancaster CP et Jackson WPU - familial vitamin D resistant rickets Metabolic studies in one family concerning actiology and treatment and indicating the separate actios of vitamin D.
Arch. Dis. Child. 34. 383. 1959.

7 - Dent CE - Rickets and osteomalacia from renal tubular defets-
J. Bone Joint Surg 34 B 266 1952.

8 - Dent CE et Harris H - Hereditary froms of rickets and osteomalacia .
J Bone Joint Surg 38 B 204 1956.

9 - Dodge WF et Daescner CW - Studies of rénal function in vitamin D refractory rickets.
Ama. J. Dis. Child. 98 581 1959.

10 - Engfeldt B Zetterstrom. R. et Winberg J. Primary vitamin D resistant rickets. Biophysical studies of skeletal tissue.
J. Bone Joint Surg. 38 A. 1323 1956.

11 - Fanconi G et Girardet P - Familial persistierender phosphatdiabetes mit D vitamin resistenter rachitis.
Helv. Paediat. Acta 7 14 1952.

12) Field MH et Reiss E - Vitamin D resistant rickets : a discase associated with normal renal trasport of phosphate.
J. Clin. Investig. 38 1004 1959.

13) Field MH et Reiss E - Vitamin D resistant rickets : the effect of calcium infusion on phosphate reabsorption.
J. Clin. Invest. 39 1807 1960.

14) Fraser D Jaco NT Yendt ER Munn JD et Liu E -
The induction of in vitro and in vivo calcification in bones of children suffering from vitamin D resistant rickets without to large doses of vitamin D.
Ama. J. Dis. Child 93 84 1957.

15) Fraser D, Geiger DW, Munn JD, slater PE, John R et Liu E -
Calcification studies in clinical vitamin D deficiency and in hypophosphatemic vitamin D refractory rickets. The induction of calcium deposition in rachitic cartilage without the administration of vitamin D.
Ama. J. Dis. Child 96 460 1958.

16) Fraser D Leeming JM; Cerwenka EA et Kenyeres K.
Studies of the pathogenesis of the high renal clearance of phosphate in hypophosphatemic vitamin D refractory rickets of the simple type
Ama J. Dis. Child 98 586 1959

17) Graham JB, Mac Falls VWW, et Winters RW -
Familial hypophophatemia with vitamin D resistant rickets II. Three additionnal kindreds of the sex linked dominant type with a genetic analysis of four such families.
Amer. J Human Genetics. 11 311 1959.

18) Harrisson HE et Harrisson HC -
In vitro studies of calcium transfer access the intestinal wall in relatic of the actio of vitamin D and Cortisol.
Am. J Dis. Child. 100 704 1960.

19) Howard JE - Calcium metatolism, bones and calcium homeostasis. A review of certain current concepts.
J. Clin Endocr. and Metab. 17 1105 1957.

20) Hsia DYY, Krauss M, et Samuels J -
Genetic studies on vitamin D resistant rickets (familial hypophosphatemia).
Amer. J.. Human Genetics 11 156 1959.

21) Hugh jones K - Craniostenosis with vitamin D resistant rickets.
Proc. Roy. Soc. Med. 51 740 1958.

22) Kwang Wook KO and Francis X Fellers : familial hypophosphatemia.
Amer. J Dis . Child Oct. 437 1961.

23) Lamy M, Royer P Frezal J et Lestradet H -
Le rachitisme vitamino-resistant hypophosphatémique primitif.
Arch. Franc. Pediat. 15 1 1958.

24) Lamy M, Royer P et Frezal J -
Maladies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
Masson Edit. Paris 1959.

25) Lestradet H, Royer P et Jacob D -
Resultats fournis par l'épreuve de perfusion calcique dans le rachitisme vitamino-resistant hypophosphatemique idiopathique.
Rev. Fr. Et. Clin Biol. 3 884 1958.

26) Lestradet H, Royer P, Jacob D et Bury J -
Renseignements fournis par la perfusion calcique dans les rachitismes vitamino-resistants hypophosphatemiques idiopathiques.
Ann. Peadiat. 192 230 1959.

27) Linneroth K, Hallgren B, Palmen K et Zetterström -
Primary (genuine) vitamine D resistant rickets IV. A clinical and genetic study.
Acta. Peadiat. 47 568 1958.

28) Mathieu H. Etude sur les rachitismes vitamino-resistants hypophosphatemiques idiopathiques de l'enfant.
S. M Soc Med. Hop. Paris. 77 373 1961.

29) Milhaud G, Remagen W, Gomes de Matos A et Aubert JP -
Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du calcium 45
Le rachitisme expérimental.
Rev. Franc. Etudes Clin et Biol. 5 254 1960.

30) Paupe J - Données actuelles sur la vitamine D.
Actualités pédiatriques. Doin Edit. P.9 1961 Paris.

31) Royer P. - Dissociation des rachitismes vitamino-résistants de l'enfant.

Rev. Fr. Clin et Biol. 3 13 1958.

32) Royer P, Lestradet H, Frederich A et Dartois AM - Les rachitismes vitamino-resistants hypophosphatémiques idiopathiques de l'enfant. (Essai de dissociation de 2 maladies différentes par l'étude clinique, radiologique, biologique et génétique).

Arch. Fr. Pédiat. 1 41 1961.

33) Royer P - Le rachitisme vitamino-résistant hypophosphatémique héréditaire à transmission dominante.

O. Medico. 507 342 1961.

34) Rupp W et Swoboda W - Untersuchungen des PO_4 stoffwochsels bei vitamin D resistenter rachitis.

I. Mitteilung Helv. Paed. Acta 9 249 1954

II. Mitteilung Helv. Paed. Acta 10 135 1955

III. Mitteilung + Ergebnisse bei uber und unterfunktion des Nebens childdrüsen.

Helv. Paed. Acta. 11 256 1956

35) Salzar de Sonsa C - Etude d'un cas de rachitisme vitamino-resistant par le P_{32}

Rev. Porting Ped. 21 164 1958

36) Stanbury JB et Wyngaarden. Familial hypophosphatémia

In " The metabolic basis of inherited discase " 1960

37) Steendijk R. The renal tubular reabsorption of inorganic phosphate in primary refractor rickets.

Acta Paed. 49 609 1960

38) Swoboda W - Familiärer vitamin D resistenter rachitis.

Mschr. Kinderh. 3 168 1958.

39) Tobler R, Prader A et Taillard W - Die familiäre primäre vitamin D resistente rachitis (phosphate diabetes)

Helv. Paed. Acta. 11 209 1956

40) Winters RW, Graham JB, Williams TF, Mac Falls VW et Burnett CH - A genetic study of familial hypophosphatémia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature.
Medicine 37 97 1958

41) Winters RW et Graham JB -
Multiple genetic mecanisms in vitamin D resistant rickets
Pediatrics. 25 932 1960

42) Winters RW, Mac Falls VW et Graham JB -
Pediatrics. 25 959 1960

43) Zetterström R et Winberg J -
Primary vitamin D refractory rickets II. Metabolic studies during treatment with massive doses of vitamin D.
Acta. Paed. 44 45 1955.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS - V[e]
Téléphone : ODÉon 58-93